

GUILLERMO MONTAÑO*
HÉCTOR MUNGUÍA**
ESTHER FRANCO***
JUAN JOSÉ PAULLADA****

**ANÁLISIS CLÍNICO, CITOLÓGICO Y
HORMONAL DE PACIENTES CON
CARCINOMA CERVICO UTERINO,
EN ESTADIO CLÍNICO IV,
SOMETIDAS A OOFORECTOMIA-
ADRENALECTOMIA BILATERAL.**

LA RELACIÓN ENTRE los signos de SR y la presencia de un medio hipostrogénico en mujeres con cáncer cérvico uterino ha sido reportado en trabajos previos^{1, 2, 3}. Se ha intentado disminuir la actividad estrogénica y aumentar la frecuencia de SR mediante la administración de hormonas antiestrogénicas o por ooforectomía bilateral^{4, 5}. Los signos de SR inducidos mediante los tratamientos señalados, no son índice de buen pronóstico en las pacientes en estados avanzados de cáncer cérvico uterino sometidas a radiaciones. Por otra parte, y en relación con nuestra hipótesis, cuando se logra disminuir la actividad estrogénica de estas pacientes se hace al tumor más radiosensible juzgado por la aparición de una buena RR citológica y de una respuesta clínica inmediata más favorable. No obstante los tratamientos aplicados persistía cierto grado de estímulo estrogénico en estas pacientes, probablemente debido a la presencia de las glándulas suprarrenales.

ANTECEDENTES.

Los signos de SR y de RR indican una mayor frecuencia de curaciones cuando están presentes^{6, 7, 8, 9}.

La validez pronóstica de los signos de RR es aceptada por la mayoría de los autores, no así la de los signos de SR. La naturaleza de estos últimos es aún punto de controversia. Graham postula que son debidos a un proceso de defensa inmunológica del huésped contra el tu-

* Jefe de la Unidad de Cancerología del Hospital General.
** Jefe del Laboratorio de Citología del Hospital General.
*** Del Laboratorio de Citología del Hospital General.
**** Endocrinólogo del Hospital General.

mor¹⁰. Nuestros estudios nos han demostrado la relación entre una baja actividad estrogénica y la presencia de signos de SR, RR y la respuesta clínica inmediata¹¹. Estos datos están de acuerdo con lo reportado por otros autores^{7, 12}.

Kjellgren piensa que el estímulo estrogénico juega un papel importante en el pronóstico de la evolución clínica de las pacientes que son sometidas a radiaciones y en el momento actual está practicando ooforectomía profiláctica antes de radiar a las enfermas⁷.

Basándose en nuestros estudios, así como en los de los autores mencionados, desde 1957 hemos seguido diferentes procedimientos para disminuir la actividad estrogénica, antes de iniciar el tratamiento por radiaciones, estudiando las respuestas citológicas hormonales, los signos de SR, la RR y la respuesta clínica en pacientes con cáncer cérvico uterino en estadio IV. Un informe preliminar fue presentado en 1958³.

El resumen de los estudios realizados hasta el momento actual, es el siguiente; se administró propionato de testosterona; RS-890 (2-2 dimetil testosterona: un derivado de la dihidrotestosterona de Syntex) y se practicó ooforectomía a tres diferentes grupos de pacientes en estadios avanzados del padecimiento: III y IV. Un grupo más (control), fue radiado sin ningún tratamiento previo. El total de pacientes estudiadas fue de 92. Este grupo de pacientes sometidas a los tratamientos mencionados fue analizado estadísticamente, pero antes fue necesario fijar los criterios para determinar las clasificaciones de SR, RR y los porcentajes de células cornificadas y basales (actividad estrogénica).

Se admite que para que la SR sea positiva debe existir más de 10% de células que presenten dichos signos. Ahora bien, hay varias lecturas de SR para cada paciente (antes de tratamiento) y en general su variación es grande, entonces, ¿cuál de ellas debe servir para la clasificación?

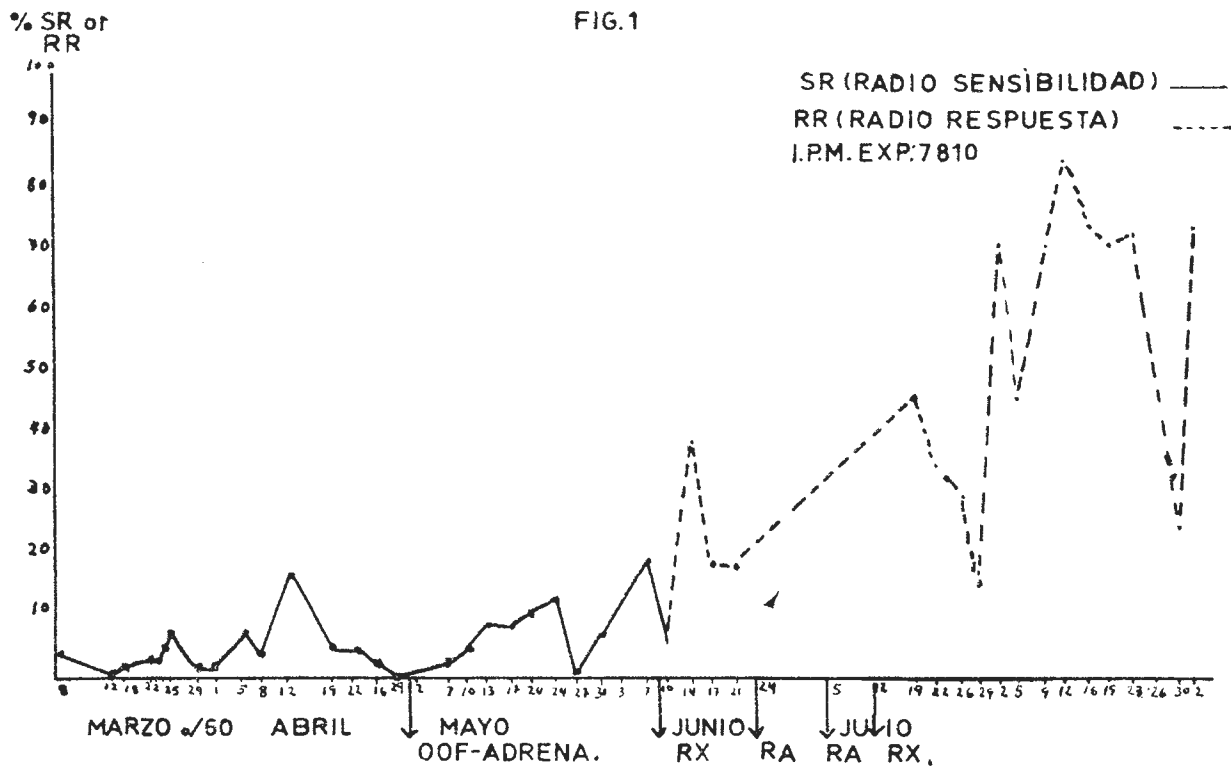
Se procedió a graficar SR para los diferentes días. En las figuras 1 y 2 se presentan algunas de estas gráficas y en ellas se ve que no existe ninguna regularidad de periodicidad, que permitieran fijar un criterio para "hacer la lectura a los n días".

Entonces se procedió en la siguiente forma. Supongamos que el porcentaje de células con signos SR es mayor del 10%, ¿cuál es la probabilidad de que en 100 células haya 10 o más signos SR? Esto se obtuvo por medio de la distribución binomial.

$$\sum_{x=0}^{100} \binom{100}{x} (.10)^x (.90)^{100-x} = .55$$

Esta probabilidad no es muy alta, lo que quiere decir que aún en el caso de que el 10% de células tuvieran signos SR hay una probabilidad grande de obtener lecturas con menos de 10% de células con signos SR. Se calculó entonces la probabilidad de que en n lecturas haya 0, 1, 2, ..., n , lecturas que tienen menos de 10 células con signos SR. Esto permitió establecer un criterio (con 5% de probabilidad de error) para clasificar en SR positiva o negativa, que fue el siguiente:

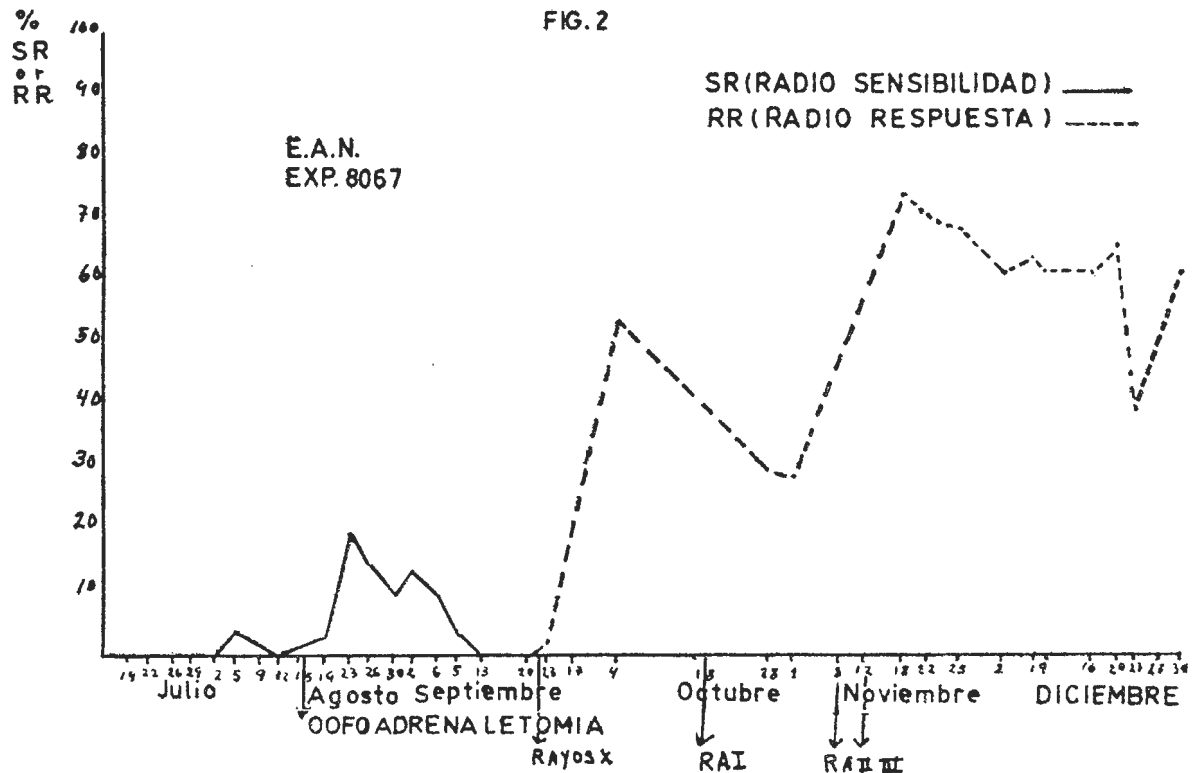
Si en 3, 4 y 5 lecturas, hay una o más con 10 células con SR, se considera SR positiva.



Si en 6 y 7 lecturas hay dos o más lecturas de 10 células con signos SR, se considera SR positiva.

Si en 8 lecturas hay tres o más lecturas de 10 células con signos SR se considera SR positiva.

Para la clasificación en RR positiva o negativa, se presentó un problema semejante al de la clasificación para SR. Se considera RR positiva cuando hay más del 70% de células con esos signos. En este pro-



blema se tenía el antecedente de la investigación de Kjellgren y cols.⁷, que consistió en graficar todas las lecturas para cada paciente. Si la mayoría de los puntos estaban arriba del 60% se clasificaban como buena respuesta, tanto para la primera radiación como para la segunda. Este criterio es un poco elástico y para precisarlo más Kjellgren y cols. procedieron en la siguiente forma: obtuvieron las tablas de frecuencia de los máximos después del primer tratamiento y después del segundo, encontrando la media para el primer tratamiento a los doce días y la del segundo a los 10 días. Fijaron entonces las lecturas a los doce y diez días como las que sirven para clasificar en RR positiva si es mayor del 60% y en RR negativa si es menor del 60%. También graficaron las frecuencias de la radiorrespuesta antes de iniciar la segunda radiación (RR I), y antes de iniciar la tercera radiación (RR II) obteniendo un histograma bimodal que les permitió concluir, que hay mezcla de dos poblaciones, una con respuesta media mayor del 60% que fue la que les permitió considerar como buena RR, al por ciento mayor del 60%.

Los resultados con los datos que fueron considerados en nuestro estudio, no fueron semejantes a los de Kjellgren, sobre todo por lo que respecta a la bimodalidad de los datos, lo cual se explica por trabajar con estadios avanzados de cáncer (III y IV) en los que la mezcla de

poblaciones no es tan notable. A continuación se dan las tablas de frecuencia correspondientes.

CUADRO I

<i>RR</i> obtenidos a los 10 - 15 días	Número de pacientes
0 - 9	3
10 - 19	8
20 - 29	9
30 - 39	11
40 - 49	20
50 - 59	10
60 - 69	14
70 - 79	9
80 - 89	6
90 - 100	2
Total	92

El histograma correspondiente se muestra en la figura No. 3.

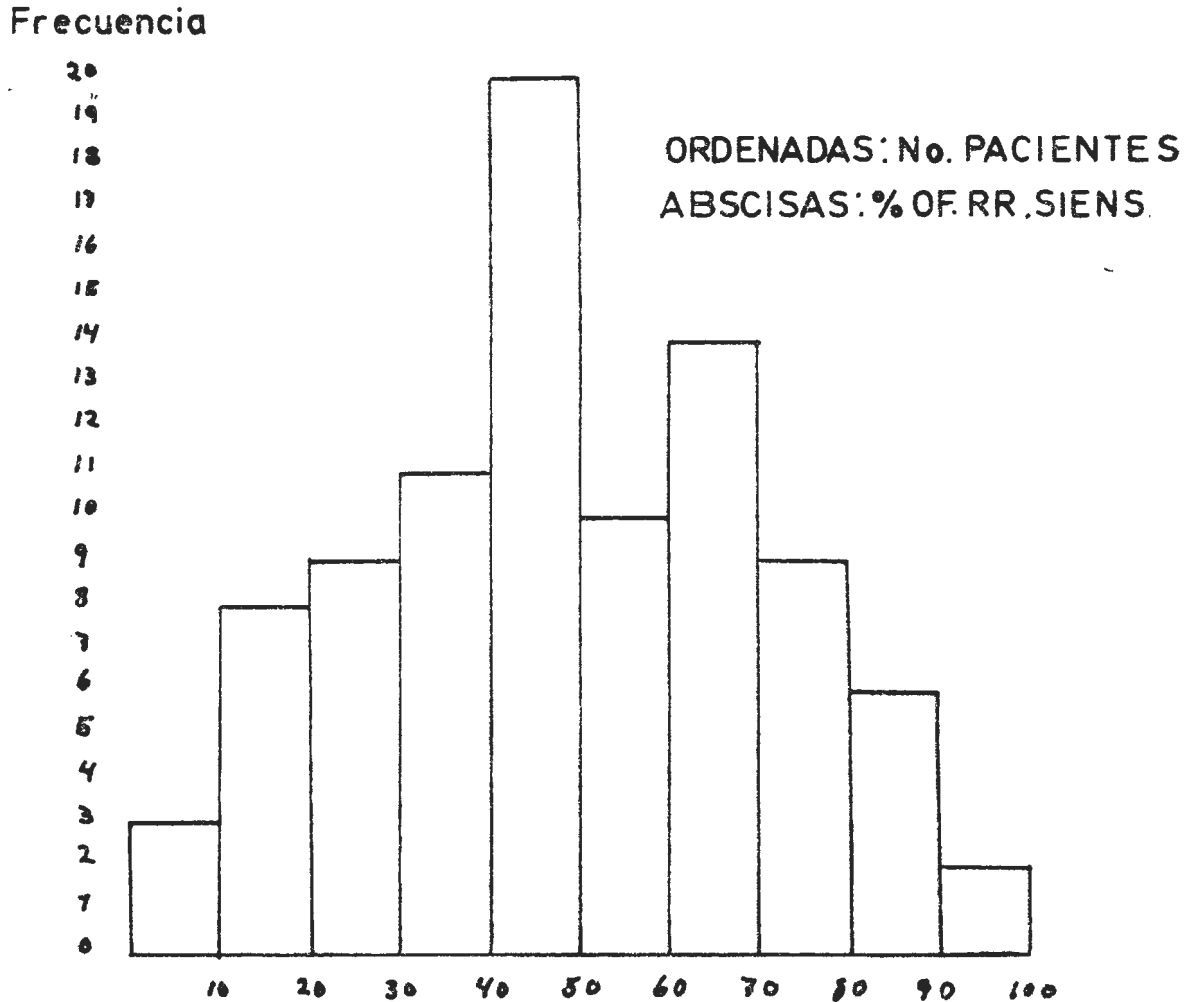
CUADRO II

<i>RR</i> obtenidos a los los 20 - 25 días	Número de pacientes
0 - 9	2
10 - 19	7
20 - 29	6
30 - 39	11
40 - 49	11
50 - 59	7
60 - 69	13
70 - 79	9
80 - 89	4
90 - 100	1
Total	71

El histograma correspondiente se muestra en la figura No. 4.

Se decidió finalmente adoptar el siguiente criterio para clasificar en *RR* positiva o *RR* negativa: si los valores de *RR* antes de 25 días son

FIG.3
Histograma de la tabla. 1



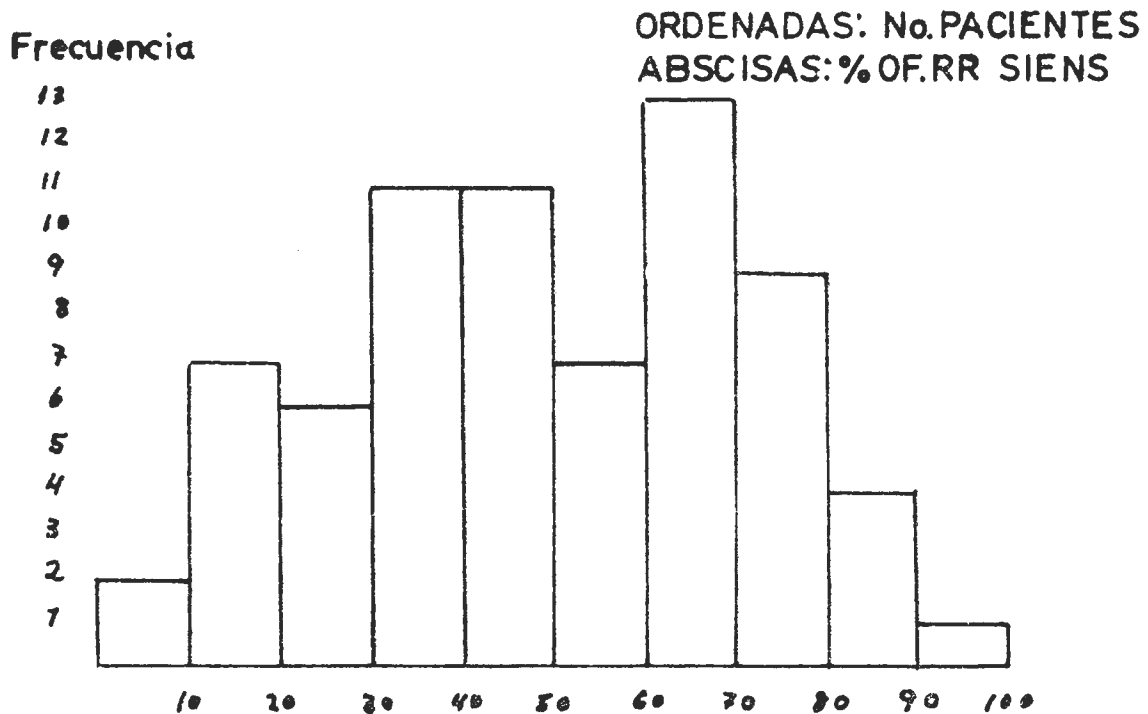
menores de 70% se considera RR positiva. Si son menores de 70% pero el máximo es 70% se examina cuando se efectuaron los tratamientos, y si el máximo se presenta antes de los doce días después del segundo tratamiento de radium se considera RR positivo.

Por lo que respecta a cornificación y células basales, existían también varias lecturas así que se calculó el promedio de valores tanto antes como después del tratamiento y esos promedios fueron los que se tomaron en cuenta.

El análisis estadístico de estas pacientes demostró:

1. Que en los grupos tratados se consiguió modificar el medio hormonal de las pacientes, disminuyendo la actividad estrogénica, pero sólo en forma importante en un 10% de los casos. En el grupo control no se observó dicha modificación.

FIG. 4
Histograma de la tabla.2



2. Que los signos de SR aumentaron con los tratamientos aplicados, pero no tuvieron influencia en la respuesta clínica inmediata.

3. Hubo diferencia significativa entre las respuestas clínicas de las pacientes que presentaron un RR positivo y las que no lo presentaron y

4. Que la disminución de actividad estrogénica indicada por una disminución del porcentaje de células cornificadas en los extendidos vaginales al final del tratamiento está relacionada con la RR positiva.

La respuesta clínica de las pacientes sometidas a los tratamientos mejoró en un 17% de los casos observándose una sobrevida más larga en comparación con el grupo control.

OBJETO

En vista de estos resultados y puesto que sólo logramos una disminución importante de la actividad estrogénica en el 10% de los casos, pensamos que el estímulo hormonal que persiste es debido a la presencia de las glándulas suprarrenales. Así pues, la eliminación de las principales fuentes de estrógenos, (ovarios y suprarrenales) seguida de ra-

dioterapia podría darnos una mejor respuesta citológica (RR), lo que indicaría que estos tumores se habían hecho más radiosensibles. Esto se traduciría en un aumento de respuestas clínicas favorables.

MATERIAL Y MÉTODO

A dieciseis pacientes en estadio clínico IV se les practicó ooforectomía bilateral. (A 14 en un solo tiempo y a dos en dos tiempos). A todas se les tomaron frotis vaginales dos veces por semana durante el tiempo de estudio. Este tiempo fue aproximadamente, dos semanas antes de someterse a oofoadrenalectomía, cuatro semanas después del procedimiento quirúrgico, seis a ocho semanas durante el tratamiento por radiaciones y cuatro semanas después de terminado éste. Una vez dadas de alta, se les tomó frotis cada vez que asistían a la consulta externa para su control periódico.

Otras dieciseis pacientes en iguales condiciones clínicas fueron sometidas de inmediato a tratamiento por radiaciones constituyendo el grupo control.

Las dosis de sostenimiento de cortisona, después de la cirugía supresiva variaron de 25 a 40 mg. diarios.

El tratamiento por radiaciones se llevó a cabo con aplicación de radium intravaginal e intrauterino, seguido de rayos X en dos campos, anterior y posterior a las dosis habituales. Debido al grado tan avanzado del padecimiento, en algunos casos los rayos X precedían a la aplicación de radium, pero en todos los casos las dosis alcanzadas fueron similares.

Después de terminada la radiación, las pacientes fueron observadas durante cuatro semanas para hacer la valoración clínica de los tratamientos, antes de ser dadas de alta, manteniéndolas después, en control cada tres meses.

Los frotis vaginales fueron tomados con pipeta del fondo de saco posterior de la vagina y teñidos según la técnica de Papanicolaou. La actividad estrogénica se obtuvo en cada frotis por los datos cualitativos así como por cuenta de los diferentes tipos celulares (superficiales cariopictóticas, intermedias y parabasales)¹³. Los signos de SR y de RR fueron valorados según el criterio ya mencionado.

De estas observaciones se pudo obtener:

1. La imagen de actividad estrogénica de las pacientes antes de ser sometidas a oofoadrenalectomía bilateral,

2. Los cambios hormonales que produjo el procedimiento quirúrgico,
3. El estado citológico hormonal en que se encontraban las pacientes inmediatamente antes de ser radiadas,
4. La imagen hormonal al terminar el tratamiento por radiaciones y durante el tiempo que sobrevivieron,
5. Los valores de SR antes y después del procedimiento quirúrgico,
6. Los valores de RR durante el tratamiento por radiaciones,
7. Se hicieron dosificaciones hormonales de HEF, 17 K, así como pruebas de Thorn después de la adrenalectomía para conocer si el tejido suprarrenal había sido totalmente extirpado.
8. La respuesta clínica y la sobrevida de estas pacientes.

RESULTADOS

De las dieciseis pacientes que se sometieron a ooforo-adrenalectomía, cuatro murieron en el post-operatorio inmediato, por complicaciones debidas al procedimiento quirúrgico, ya que se encontraban en un estado general precario. Otra paciente murió cuatro meses después de la adrenalectomía por obstrucción ureteral sin haber sido radiada. Cuatro de estas muertes se presentaron entre los primeros seis casos y la última correspondió al número trece de nuestra serie.

Durante la radioterapia otra paciente falleció por insuficiencia suprarrenal. Dos pacientes se encuentran aún en tratamiento.

Por lo tanto, presentamos los resultados citológicos y clínicos de las ocho pacientes que sobrevivieron al procedimiento y de las que tenemos valoración completa.

ACTIVIDAD ESTROGÉNICA

De este grupo, siete eran post-menopáusicas y una menstruante. La edad de la menopausia era en todas, excepto una, de más de diez años. La imagen citológica hormonal en los ocho casos, previa al procedimiento quirúrgico, fue de actividad estrogénica en cinco y en tres de hipoestrogenismo. En todos los casos la actividad hormonal bajó con el procedimiento y era, inmediatamente antes de iniciar el tratamiento radioterápico, de acentuado hipoestrogenismo en cuatro casos y de moderado hipoestrogenismo en los otros cuatro.

La imagen hormonal de las pacientes al ser dadas de alta (un mes después de haber terminado todo el tratamiento) fue de acentuado hipoestrogenismo en dos, moderado hipoestrogenismo en cinco y de franca actividad estrogénica en una. Esta paciente era hipoestrogénica antes de adrenalectomía. (Cuadro III).

Por otra parte, fué muy interesante observar la imagen citológica hormonal de las siete pacientes que sobrevivieron a todos los tratamientos por seis meses o más. (La paciente restante murió poco tiempo después de terminados los tratamientos). Esto fue posible hacerlo durante todo el tiempo que estuvieron bajo control clínico periódico. Contrariamente a lo que esperábamos, atrofia epitelial en todos los casos, se observó: estímulo estrogénico moderado pero persistente en tres casos; en otros dos hubo actividad estrogénica franca variando con otros períodos de hipoestrogenismo, y, solamente dos casos mostraron un hiperestrogenismo persistente. Hacemos hincapié en que la pruebas de laboratorio practicadas después de la adrenalectomía y las observaciones clínicas mostraron en todos los casos ausencia de tejido suprarrenal.

Con respecto a los dieciseis casos del grupo control, nueve presentaban actividad estrogénica, seis moderado hipoestrogenismo y uno aneestrogenismo antes de la radioterapia. Después del tratamiento, la actividad estrogénica disminuyó en tres y aumentó en uno (Cuadro III).

CUADRO III

ACTIVIDAD ESTROGÉNICA EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS
ANTES Y DESPUÉS DE LOS TRATAMIENTOS.

Tratamiento		Actividad estrogénica	Hipoestrogenismo		Total
			Moderado	Acentuado	
Grupo oofoadreno	Antes de adrenalectomía	5	2	1	8
	Antes de radiaciones	0	4	4	8
	Después de radiaciones	1	5	2	8
8 Casos					
Grupo control	Antes de radiaciones	9	6	1	16
	Después de radiaciones	7	8	1	16
16 Casos					

SIGNOS DE SR Y DE RR

Los ocho casos adrenalectomizados fueron catalogados como con mala SR excepto uno, antes de la intervención quirúrgica. En cinco de ellos la SR se hizo buena después del procedimiento. El caso con SR buena permaneció igual.

En siete casos se observó una buena RR (Cuadro IV).

CUADRO IV

SR Y RR

	Grupo ofo-adrenalectomía 8 pacientes	Grupo control 16 pacientes
SR preoperatoria		
Buena	1	
Mala	7	
SR Antes de radiación		
Buena	6	3
Mala	2	13
RR		
Buena	7	5
Mala	1	11

De los dieciseis casos del grupo control, tres fueron catalogados con buena SR y trece con mala SR.

Como se observa en el cuadro IV, de los dieciseis casos, cinco presentaron buena RR y once mala RR.

DOSIFICACIONES HORMONALES

La HEF dió resultados poco concordantes con la imagen citológica hormonal. En tres casos hubo relación entre la variación de la imagen hormonal y el nivel de HEF antes y durante los tratamientos. En las cuatro restantes no existió esta relación. Los 17 K no disminuyeron después de la ofo-adrenalectomía y se mantuvieron dentro de límites normales. Lo mismo fué observado en lo que respecta a los 17 OH.

RESPUESTA CLÍNICA.

La ooforo-adrenalectomía por sí sola no mejoró a las pacientes, ya que en la mayoría de ellas se observó progresión del padecimiento durante las cuatro semanas que siguieron a la operación.

La respuesta clínica de las pacientes adrenalectomizadas fué la siguiente: como se mencionó, cinco murieron antes de la radioterapia, una durante y otra inmediatamente después de terminada ésta; este caso fué valorado desde el punto de vista de respuesta citológica únicamente. De las siete restantes que fueron radiadas, dos pacientes viven y cinco han muerto. Las dos que viven y que estaban sin evidencia de actividad tumoral al ser dadas de alta, continúan en iguales condiciones, una tres años siete meses, y la otra dos años después.

De las cinco que murieron después de ser radiada, cuatro de ellas fué por insuficiencia suprarrenal provocada por enfermedad intercurrente (casos 5, 6, 8 y 12) seis meses, siete meses, un año y siete meses después, respectivamente, de haber terminado el tratamiento. Tres de ellas murieron con sospecha clínica de actividad tumoral y lejos del centro hospitalario, por lo que no fué posible controlarlas. La otra paciente murió, clínicamente sin actividad tumoral. En ninguno de estos cuatro casos se practicó autopsia.

Otra paciente falleció por enfermedad intercurrente sin insuficiencia suprarrenal, siete meses después de haber terminado el tratamiento. La autopsia no demostró actividad tumoral (Cuadro V).

Del grupo control, dieciseis pacientes, sólo una vivió bien hasta nueve meses después de haber terminado el tratamiento radioterápico. El resto (quince pacientes) murieron por su padecimiento dentro de los seis meses siguientes después de haber terminado el tratamiento. (Cuadro V).

DISCUSIÓN.

La disminución de la actividad estrogénica se ha conseguido en todas las pacientes sometidas a ooforo-adrenalectomía, obteniendo así un medio hipoestrogénico donde actúen las radiaciones.

Llama la atención que la disminución de la actividad estrogénica no ha sido en forma absoluta. Hacemos notar que ésta aumentó en un caso al terminar el tratamiento por radiaciones y que después, durante el tiempo que sobrevivieron las pacientes, se observó estímulo estrogé-

CUADRO V

RESPUESTA CLÍNICA DE LOS GRUPOS OOF-ADRENALECTOMÍA Y CONTROL.

Tratamiento	Respuesta clínica				
	Muerte en post-op. inmediato.	Muerte durante la radiación	Terminaron todos los tratam.		
			Murieron con actividad tumoral	Murieron sin actividad tumoral.	Viven sin actividad tumoral.
Oof- adreno y radiación	5 casos	1 caso (Durante las radiaciones).	4 casos: (1) 6 meses después. (2) 7 meses después. (3) 1 año después. (4) Inmediatamente después.	2 casos: (1) 7 meses después. (2) 7 meses después.	2 casos: (1) 3 años 7 meses. (2) 2 años.
Solo control).	16 casos		15 casos antes de 6 meses.	1 caso vivió sin actividad tumoral hasta 9 meses después.	

nico en cuatro de ellas, y solamente tres casos permanecieron con imagen citológica de hipoestrogenismo.

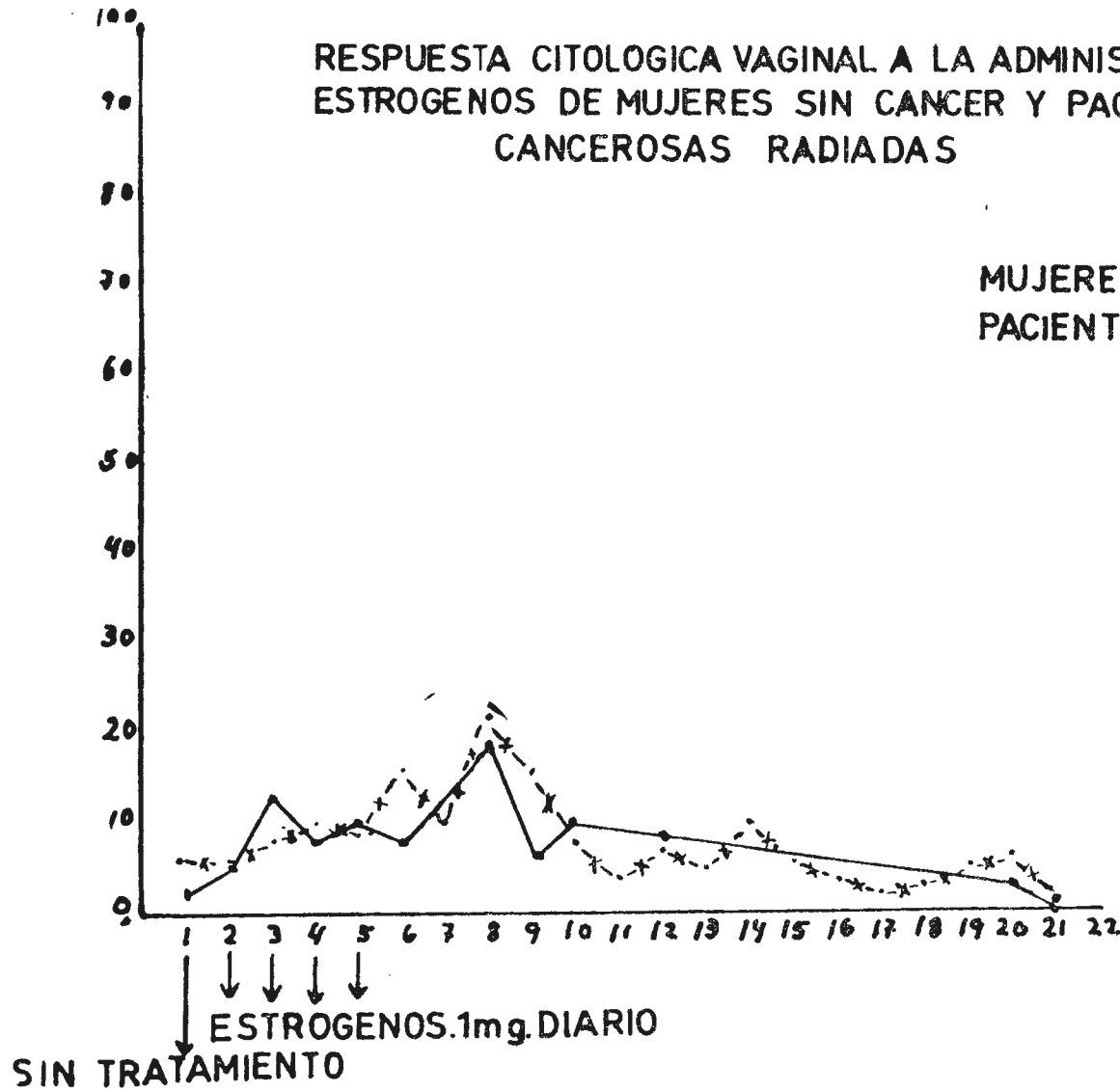
Estas observaciones plantearon varios problemas: 1. La imagen citológica no refleja el nivel estrogénico real de estas pacientes debido a las modificaciones que acarrea la irradiación; 2. existen otros tejidos que producen estrógenos y que mantienen el cuadro citológico de actividad estrogénica; 3. la posibilidad de que la cortisona administrada sea

% Cels. CORNIFICADAS

FIG.5

RESPUESTA CITOLOGICA VAGINAL A LA ADMINISTRACION DE
ESTROGENOS DE MUJERES SIN CANCER Y PACIENTES
CANCEROSAS RADIADAS

MUJERES SIN CANCER ———
PACIENTES RADIADAS - - - - -



metabolizada como estrógenos y 4. la presencia de tejido suprarrenal ectópico.

Se decidió analizar el primer problema desde un punto de vista práctico.

Se investigó el efecto de los estrógenos exógenos sobre el epitelio vaginal, administrando estrona a la dosis umbral necesaria para producir un franco estímulo estrogénico⁴¹. Se observó que el epitelio vaginal de un grupo de mujeres que habían sido radiadas por cáncer uterino era tan sensible o más a los estrógenos comparado con el de mujeres menopáusicas no cancerosas (fig. 5).

Esta observación nos permite considerar que si el epitelio vaginal de las pacientes radiadas sigue siendo sensible a los estrógeno, exógenos, no hay razón evidente para pensar que no lo sea para las hormonas endógenas.

Fué importante establecer si existía alguna relación entre la actividad estrogénica observada en algunas de estas pacientes y la reaparición de tejido tumoral como posible fuente de estrógenos, hecho que ha sido señalado por Wachtel¹⁵. Se observó que los casos que murieron con actividad tumoral presentaban estímulo estrogénico lo que también se encontró en las pacientes que viven sin evidencia de actividad tumoral (Cuadro VI).

Así pues, estos hallazgos muestran que persiste un estímulo estrogénico en ausencia de las fuentes principales de estas hormonas y que su origen queda aún por determinar.

Las otras tres posibles explicaciones que han sido señaladas, están siendo estudiadas en el momento actual.

Congruente con nuestro postulado, los signos de SR se indujeron en cinco de siete pacientes, mediante la disminución de la actividad estrogénica producida por el procedimiento quirúrgico. La otra paciente presentaba buena SR antes de la adrenalectomía y permaneció igual después del tratamiento.

La RR fue buena en siete de los ocho casos presagiando una mejor respuesta clínica y una mayor sobrevida.

Con respecto al grupo control, la ausencia o presencia de SR y de RR no parece tener valor en cuanto al estadio IV se refiere. Esto no es posible afirmarlo categóricamente, ya que la mayoría de los casos fueron con mala SR (trece de dieciseis) y la respuesta clínica fue mala como era de esperarse desde este punto de vista. Pero también hubo mala respuesta clínica en tres casos con buena SR.

CUADRO VI

IMAGEN HORMONAL Y RECIDIVA TUMORAL DESPUÉS DE TODOS
LOS TRATAMIENTOS.

Caso No.	Tiempo de sobrevida	Recidiva	Imagen hormonal durante el control de la paciente
6	7 meses	Murió sin act. Tumoral	Hipoestrogenismo
10	7 meses	Murió sin act. Tumoral	Hipoestrogenismo
5	6 meses	Murió con act. Tumoral	Actividad estrogénica
8	11 meses	Murió con act. Tumoral	Actividad estrogénica
12	7 meses	Murió con act. Tumoral	Actividad estrogénica
9	3 años	Vive sin act. Tumoral	Actividad estrogénica
11	2 años	Vive sin act. Tumoral	Actividad estrogénica

Cinco de dieciseis casos del grupo control tuvieron buena RR y sólo uno tuvo buena respuesta clínica por nueve meses. Los once restantes tuvieron mala RR y mala respuesta clínica.

La valoración de la HEF es difícil, aunque suponemos que la falta de relación con la imagen hormonal citológica se debe fundamentalmente a que no es un método muy preciso. Por otra parte la falta de variaciones importantes en los 17 ketosteroides y 17 OH pueden explicarse por la administración de cortisona la que como se sabe se elimina parcialmente como tales.

La ooforectomía-adrenalectomía por sí sola, sin radiaciones, no modifica la evolución clínica del cáncer cérvico uterino en estadio IV.

Con respecto a la respuesta clínica y la sobrevida, no es posible aún presentar ninguna conclusión definitiva, debido al corto número de pacientes y al mismo tiempo que llevan de observación. Sin embargo, si comparamos la sobrevida del grupo oofoadrenalectomizado con el gru-

CUADRO VII

SOBREVIDA DE LOS GRUPOS OOF0-ADRENALECTOMÍA Y CONTROL

Tratamiento	1er. mes.		6 meses		1 año		2 años		3 años	
	Vivas	Muertas	Vivas	Muertas	Vivas	Muertas	Vivas	Muertas	Vivas	Muertas
Oofo-adreno y radiación 14 casos	7	7	6	1	2	4	2*	—	1	—
Solamente radiación 16 casos	12	4	1	11	—	1	—	—	—	—

* Otra paciente vive sin actividad tumoral con menos de tres años de haber terminado el tratamiento.

po (control) (cuadro V), se hace evidente que han sobrevivido un número mayor de lo que era de esperarse, si no hubieran sido sometidas a ooforo-adrenalectomía, aún tomando en cuenta las muertes en el postoperatorio inmediato.

También podemos afirmar que la sobrevivencia en éstas, es más larga comparada con la del grupo control (Cuadro VII).

La respuesta clínica inmediata (1er. mes) parecería ser mejor en el grupo control que en el adrenalectomizado, pero hay que tener en cuenta el riesgo quirúrgico que implica la adrenalectomía en pacientes en estadio tan avanzado del padecimiento. A los seis meses, al año y a los dos años, la diferencia en la sobrevivencia se hace estadísticamente significativa, en favor de las adrenalectomizadas.

Subrayamos que esta diferencia sería mayor si analizamos los resultados en función de actividad tumoral, pues como se dijo antes, dos pacientes fallecieron sin actividad tumoral, después de haber terminado el tratamiento.

Por otra parte, la cortisona es necesaria para que estas pacientes vivan y se les administra desde el momento en que son adrenalectomizadas. Es bien conocido su efecto antiinflamatorio y cabe pensar, si por este mecanismo o algún otro, permite a las radiaciones ionizantes actuar en mejores condiciones sobre el tejido tumoral. Si este factor se agrega favorablemente a la supresión de las glándulas, o bien si éste último no tiene influencia sobre los resultados obtenidos son problemas que han surgido de nuestra investigación.

SUMARIO.

Basados en los datos obtenidos en este trabajo, nosotros creemos que la mejoría obtenida en las respuestas citológicas (RR) y en las respuestas clínicas de las pacientes a las que se les extirpó los ovarios y las suprarrenales, se debe a la disminución o desaparición de la actividad estrogénica, y este cambio del medio hormonal hace al tejido tumoral más radiosensible.

REFERENCIAS.

1. Munguía, H. and Franco, E.: *Hormonal factors associated with the presence of "SR" in vaginal smears from advanced cases of cervico uterine cancer.* Transac. First. Internat. Cancer Cytology Congress: 403, 412, 1956.
2. Montañón, G. et al.: *Effect of the hormone environment on the cytological*

- changes of women with cervico uterine cancer; before and during radium and roentgen therapy. Annual Report to Damon Runyon Memorial Fund. 1956.
3. Munguía, H., Franco, E. and Paullada, J. J.: Changes in the response to radiotherapy induced by hormonal factors in patients with cancer of the uterine cervix. Relationship between SR and RR signs with the clinical response. Sixth Annual Meeting of the Inter-Society Cytology Council. New York, U.S.A. 209, 217, 1958.
 4. Munguía, H. y Franco, E.: Observaciones citológicas en los frotis vaginales de mujeres con cáncer cérvico uterino sometidas a ooforectomía-radiaciones. Rev. Méd. del Hospital General. 23: 629-643, 1960.
 5. Paullada, J. J., Rubio, B., Montaña, G., Munguía, H. y Franco, E.: Respuesta inmediata a la radiación en pacientes con cáncer cérvico uterino avanzado tratadas con propionato de testosterona. Rev. Méd. del Hosp. Gral. 23: 499-508, 1960.
 6. Graham, J. B. and Graham, R. M.: The sensitization response in patients with cancer of the uterine cervix. Cancer 13: 5-14, 1960.
 7. Kjellgren, O.: The radiation reaction in the vaginal smear and its prognostic significance. Acta Radiológica Suppl. 168, Stockolm, 1958.
 8. Nielsen, A. M.: Cytological changes in vaginal smears in radium and roentgen-irradiation of uterine carcinoma and their prognostic significance; preliminary report. Acta Radiológica 37: 479-486, 1952.
 9. Munguía, H.: Importancia de los signos RS (Radiosensibilidad) y RR (radiorespuesta) en el pronóstico y tratamiento del carcinoma cérvico uterino. Rev. del Inst. Nacl. de Cancerología 1: 331-349, 1958.
 10. Graham, J. B. and Graham, R. M.: The sensitization response in the vaginal smear. Annals of the New York Academy of Sciences 63: 1458-1462, 1956.
 11. Munguía, H. y Franco, E.: Factores hormonales y radiosensibilidad del carcinoma cérvico uterino. Ginec. Obst. Méx. 12: 339, 1957.
 12. Smith, Ch. J., Stepo, C., Schack, C. B. and Schmitz, H. E.: The evaluation of basal cell in the radiosensitivity studies of carcinoma of the cervix. Am. J. Obst. and Gynec. 73: 598-606, 1957.
 13. Franco, E.: Conceptos sobre la valoración de la actividad estrogénica de la mujer por el frotis vaginal. Gaceta Médica de México, 89: 89-92, 1959.
 14. Terzano, G.: Oral and buccal threshold dosages of administered estrogens. Acta Cytologica 2: 403-406, 1958.
 15. Wachtel, E.: A simple cytological test for cancer cure. British Medical Journal 1: 20-22, 1958.